

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität

Frankfurt am Main

(Direktor: Prof.Dr.med.P.Holtz)

Untersuchungen zur Frage eines adrenergischen Mechanismus
der Morphinwirkung

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Heinz Strnad

aus Zöptau

Frankfurt/M. 1961

1962



Dekan: Prof. K. Herzberg

Referent: Prof. G. Kroneberg

Korreferent: Prof. K. Wezler

Mündliche Prüfung: 1. Februar 1962

Gliederung

- A. Einleitung: Literaturübersicht und Erläuterung der Fragestellung
- B. Methodik:
 - 1. Messung der analgetischen Wirkung an Mäusen
 - a) Versuchsanordnung
 - b) Versuchsauswertung
 - 2. Messung der analgetischen Wirkung am Kaninchen
 - a) Versuchsanordnung
 - b) Versuchsauswertung
 - 3. Morphinschwanzphänomen der Maus
- C. Ergebnisse der Versuche:
 - 1. Die Beeinflussung der analgetischen Morphinwirkung und des Morphin-Schwanzphänomens durch Reserpin an der Maus
 - 2. Die Beeinflussung der analgetischen Morphinwirkung und des Morphin-Schwanzphänomens durch Sympathicolytica an der Maus
 - a) Analgetische Morphinwirkung
 - b) Morphin-Schwanzphänomen
 - 3. Die Beeinflussung der analgetischen Morphinwirkung durch Reserpin und Sympathicolytica am Kaninchen
 - a) Versuche mit Reserpin
 - b) Versuche mit Yohimbin, Yohimbon und Hydergin
 - 4. Die Beeinflussung der analgetischen Wirkung von Tremorin an Mäusen

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

F. Literaturverzeichnis

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
Frankfurt am Main (Direktor: Prof.Dr.med.P.Holtz)

Untersuchungen zur Frage eines adrenergischen Mechanismus der Morphinwirkung

Vor mehr als 50 Jahren fand Weber, dass Adrenalin an Katzen eine analgetische Wirkung hat, wenn es in die Arteria carotis injiziert wird. Da das Bewusstsein und die sensorischen Empfindungen unverändert waren, folgerte Weber, dass Adrenalin durch unmittelbaren Angriff an den schmerzempfindenden Zentren wirksam wird.

Die Bedeutung adrenergischer Mechanismen für die Schmerzempfindung bzw. deren Aufhebung wurde in der Folgezeit in zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen demonstriert.

In Arbeiten von Zeigen, von Bass, Leimdorfer und zuletzt von Feldberg wurde eine analgetische Wirkung des Adrenalins nach intraarterieller Injektion in die Arteria carotis sowie nach subduraler und intraventrikulärer Injektion nachgewiesen. Kiessig und Orzechowski fanden nach Sympathicomimetica einen Anstieg der Schmerzschwelle bei Reizung der Zahnpulpa des Hundes.

In jüngerer Zeit haben Untersuchungen von Harries und Burrill, Ivy, Goetze und Burrill sowie von Elliott, Margolis und Simon zu der Hypothese geführt, dass die analgetische Wirkung des Morphins durch eine Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren vermittelt werden soll, wofür auch Befunde von Harris und Burrill sprechen, nach denen Morphin an adrenaletomierten Ratten nur noch eine schwache analgetische Wirkung besitzt.

Die Beziehungen der Morphinwirkung zu den Wirkstoffen des sym-

pathischen Nervensystems, Adrenalin und insbesondere Nor-Adrenalin, konnten in den letzten Jahren infolge der Entwicklung empfindlicher chemischer Methoden zum Nachweis dieser Wirkstoffe im Gehirn, in den Nebennieren und in sympathischen Nerven auch von der substantiellen Seite her aufgezeigt werden: Outschoorn fand 1952 nach höheren Morphindosen eine starke Verarmung der Nebennieren an Adrenalin und Nor-Adrenalin, M.Vogt konnte eine Abnahme des Nor-Adrenalingehaltes im Hypothalamus nachweisen. Sie betont aber (Muscholl und Vogt), dass die sympathischen Ganglien der Peripherie - im Gegensatz zum Reserpin - nach Morphin nicht an Nor-Adrenalin verarmen. Die Adrenalin- und Nor-Adrenalin-vermindernde Morphinwirkung scheint sich danach auf bestimmte Teile des Gehirns und auf das Nebennierenmark zu beschränken. Schliesslich ist auch das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin, von dem bekannt ist, dass es zu einer Verarmung sympathicomimetischer Amine im Gehirn, in sympathischen Nerven und in den Nebennieren führt (Holzbauer und Vogt; Kroneberg und Schümann; Holtz, Balzer und Westermann; Brodie und Mitarbeiter) an der Festigung der Vorstellung über einen adrenergischen Wirkungsmechanismus des Morphins beteiligt: Schneider fand nämlich, dass die analgetische Wirkung des Morphins an Mäusen nach mehrstündiger Vorbehandlung mit Reserpin aufgehoben ist, Radouco-Thomas stellte fernerhin fest, dass sie durch parenterale Zugaben von Nor-Adrenalin wieder hergestellt wird. W.Schaumann hat diese Befunde bestätigt und durch die Feststellung ergänzt, dass die nach Reserpin kurzfristig auftretende vermehrte "Freisetzung" von Nor-Adrenalin im Gehirn zu einer Verstärkung der analgetischen Morphinwirkung führen kann. Voraussetzung zur Erfassung dieses der langfristigen Reserpinwirkung vorausgehenden Effektes ist die Verhinderung des schnellen Aminabbaues durch Vorbehandlung mit Iproniazid und die Applikation des Morphins 2 Stunden nach Reserpin.

In einer kürzlich erschienenen Mitteilung haben Kroneberg und

Kurbjuweit gezeigt, dass Reserpin die Fieberwirkung von Bakterienpyrogenen verhindert, wenn es 24 Stunden vorher gegeben wird. Durch Vorbehandlung mit Iproniazid wird die Reserpinwirkung aufgehoben, d.h. das Pyrogen erzeugt dann trotz Reserpin wieder Fieber. Auf Grund weiterer Versuche über das durch Brenzkatechinamine ausgelöste Fieber kommen Kroneberg und Kurbjuweit zu der Vorstellung, dass so wie die zentralanalgetische Wirkung des Morphins auch die Fieberwirkung der Bakterienpyrogene unter der Mitwirkung körpereigener Amine, insbesondere der Brenzkatechinamine, zustande kommt.

Wie sich in den Fieberversuchen weiterhin zeigte, ist das sympathicolytisch wirkende Alkaloid Yohimbin ein starker Antagonist des Bakterienpyrogen-Fiebers. Andere Sympathicolytica wie Hydergin, Regitin oder Dibenamin sind in Dosen, die peripher-sympathicolytisch stärker wirksam sind als die benutzten Yohimbindosen, ohne Wirkung. Gibt man sie aber in kleinen Mengen intracisternal direkt in den liquor cerebrospinalis, dann wirken sie ebenfalls fieberverhütend. Kroneberg und Kurbjuweit schliessen daraus, dass Sympathicolytica, sofern sie die Blut-Liquorschranke durchdringen, wie Yohimbin es offenbar vermag, die Wirkung der durch das Pyrogen freigesetzten Amine durch eine Blockade sympathischer Rezeptoren in bestimmten Hirnzentren hemmen, ein im Prinzip ähnlicher Prozess wie bei der Blockade an peripheren adrenergisch innervierten Erfolgsorganen.

Wenn die analgetische Wirkung des Morphins durch adrenergische Wirkstoffe, vor allem durch Nor-Adrenalin, vermittelt wird, wäre zu erwarten, dass Yohimbin die analgetische Morphinwirkung hemmt. Ich habe deshalb die Beeinflussung der analgetischen Wirkung des Morphins durch Yohimbin und andere Sympathicolytica an Mäusen und Kaninchen untersucht. Da Morphin ausser seiner spezifisch analgetischen auch unspezifische, vor allem erregende Wirkungen an der Maus hat, erschien es im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus von Interesse, ob Unterschiede in der Beeinflussung verschiedener Morphinwirkungen bestehen. Wegen der guten quantitativen Differenzierungsmöglichkeiten habe ich das

durch Morphin hervorgerufene Schwanzphänomen der Maus als Test-
objekt benutzt.

Methodik

1. Messung der analgetischen Wirkung an Mäusen

a) Versuchsanordnung: Als Versuchstiere dienten Mäuse im Gewicht von 15-18 g. Zur Messung der analgetischen Wirkung benutzte ich die von d'Amour und Smith sowie von Gross angegebene Methode mit folgendem Prinzip: Auf die Schwanzspitze der Tiere wurde ein konstanter thermischer Reiz gegeben, den eine in einem Hohlspiegel eingelassene Glühspirale lieferte und die Zeit bis zum Fortziehen des Schwanzes gemessen. Diese Latenzzeit betrug in meinen Versuchen durchschnittlich 3-4 sec. Nach analgetisch wirksamen Substanzen wie z.B. Morphin war die Latenzzeit verlängert; je mehr sie zunahm, um so stärker war die analgetische Wirkung des Pharmakons.

Die Glühspirale bestand aus handelsüblichem 0,8 mm starkem Glühdraht mit 4 Windungen, deren Durchmesser 4 mm und deren Abstand voneinander 1,5 mm betrug. Die Spirale war im Focus eines halbelliptischen spiegelnden Metallreflektors eingelassen und wurde mit Wechselstrom von 6 Volt und 8,5 Ampère aus einem Transformator gespeist. Zwischen diesem und dem Netz befand sich ein magnetischer Spannungsstabilisator. Der Spiegel war an einem Stativ befestigt und konnte durch einen Griff um 180° gekippt werden. Mit der Kippvorrichtung war eine Stoppuhr über einen Drahtauslöser gekoppelt. Bei der Einrichtung des Brennstrahls auf die Spitze des Mäuseschwanzes begann die Stoppuhr zu laufen. Sobald die Maus den Schwanz wegzog, wurde der Hohlspiegel hochgekippt, die Stoppuhr blieb dann stehen. Die Messung erfolgte jedes Mal in Abständen von 15 Minuten an 10 Tieren. Zunächst wurden die Ausgangswerte 2 mal gemessen und der Mittelwert errechnet. Danach wurden die Mäuse gewogen und die zu prüfende Substanz s.c. injiziert. 15 Minuten später begann ich mit der 1. Messung. Die Versuchsdauer betrug 90 Minuten.

b) Versuchsauswertung: Wenn die analgetische Wirkung eines Pharmakons sehr stark ist, kann die Latenzzeit bis zum Fortziehen des Schwanzes mehrere hundert Prozent grösser als die normale Latenzzeit sein. Bei so langer Dauer würden die Schwanzhaut verbrannt und die Schmerzrezeptoren irreversibel geschädigt werden. Um diesen methodischen Fehler auszu-schliessen, habe ich die Messungen abgebrochen, sobald die Latenzzeit 150 % der Normalzeit (Ausgangswert) überschritt. Ich habe dann diejenigen Tiere als "positiv" gewertet, bei denen die Latenzzeit um mindestens 50 % bzw. um 100 % und mehr gesteigert war.

Diese Form der Auswertung hat zwei Vorteile:

1. man braucht die individuell verschiedenen zeitlichen Verläufe der Wirkung, insbesondere die zeitlichen Differenzen

der Wirkungsmaxima nicht zu berücksichtigen,

2. diejenigen Tiere, bei denen die Latenzzeit grösser als 150 % und die tatsächliche maximale analgetische Wirkung nicht messbar ist, werden in die Auswertung einbezogen.

2. Messung der analgetischen Wirkung an Kaninchen

a) Versuchsanordnung: Am Kaninchen benutzte ich die von Fleisch und Dolivo angegebene Methode.

Vorbereitung der Versuchstiere: Am lateralen Rand der Inzisivi wurden in Evipannarkose möglichst nahe an der Zahnfleischgrenze zwei Löcher von 1 mm Durchmesser gebohrt, so tief, dass die pulpa rosa durchschimmerte. Nach 2 Tagen, wenn der akute Reiz abgeklungen war, kamen die Tiere in den Versuch. Sie wurden in Tücher gewickelt, in die Zahnlöcher wurden Elektroden eingeklemmt. Die Elektroden bestanden aus Platindraht, der an einer federnden Klemme aus Leichtmetall befestigt war. Zur Reizung benutzte ich Rechteckimpulse von 25 Hz, 0,07 msec Impulslänge und 1 sec Reizdauer. Die Spannung wurde variiert.

Die Versuche wurden jeweils an 4 Tieren durchgeführt. Zunächst ermittelte ich bei jedem Tier die normale Schmerzschwelle, d.h. diejenige Spannung in Volt, bei der das Tier mit einer Kaubewegung (= Schmerzreaktion) reagierte. Darauf erhielten die Tiere die zu prüfende Substanz. Nach 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten wurden die Messungen wiederholt.

b) Versuchsauswertung: Die Erhöhung der Schmerzschwelle drückte ich in Prozent der Normalschwelle aus. Die Werte trug ich in ein Koordinatensystem ein, wo auf der Abszisse die Messzeiten, auf der Ordinate die Schwellenwerterhöhung in Prozent der Normalschwelle angegeben waren. Die durch Verbinden der Punkte entstehende Kurve gibt die Intensität und Dauer der analgetischen Wirkung wieder. Jeder Punkt der Kurve ist der Mittelwert von 4 Tieren.

3. Morphinschwanzphänomen der Maus

Das von Straub beschriebene Schwanzphänomen der Maus wurde von Keil und Kluge zur quantitativen Auswertung von Morphin benutzt. In meinen Versuchen erhielten wie in den Versuchen von Kroneberg (1955) Gruppen zu 10 Mäusen Morphin s.c. (4 mg/kg), 30 Minuten vorher die Sympathicolytica oder 24 Stunden vorher Reserpin. Normaltiere reagierten auf die Dosis von 4 mg/kg Morphin s.c. zu 70 % mit einem positiven Schwanzphänomen. Diejenigen Tiere bezeichnete ich als "positiv", bei denen der Schwanz über 45° von der Horizontalen gehoben war und in dieser Stellung auch beim Laufen verblieb.

Verwendete Substanzen

Morphin in der Form des Hydrochlorids.

Reserpin und Raubasin als wasserlösliche Gemische mit l-Ascorbinsäure im Verhältnis 1:10.

Yohimbin und Yohimbon als Hydrochloride.

Regitin, Dibenamin und Hydergin in Form der Handelspräparate.

Tremorin erhielt ich als Reinsubstanz von den Abbott Lab., Chicago.

Ergebnisse der Versuche

1. Die Beeinflussung der analgetischen Morphinwirkung und des Morphin-Schwanzphänomens durch Reserpin an der Maus

Schneider, Radouco-Thomas und W.Schaumann haben gezeigt, dass die analgetische Wirkung des Morphins nach Vorbehandlung mit Reserpin stark abgeschwächt ist. Ich habe diesen Befund nachgeprüft und bestätigen können, wie sich aus den in Tabelle I zusammengestellten Werten ergibt: An Normaltieren bewirken 4 mg/kg Morphin s.c. nach 45 Min. bei 6 von 10 Tieren eine Verlängerung der Schmerzlatenzzeit um 100 % und mehr, und bei 4 Tieren eine Verlängerung von 50-99 %. Sobald die Mäuse 24 Stunden vor Morphin 2mg/kg Reserpin erhalten haben, verlängert sich die Schmerzlatenz nur noch bei einem Tier um 100 % und maximal bei 3 Tieren von 10 um 50-99 % (Tabelle 1, Versuch Nr. 4).

Um zu erfahren, ob die Vorbehandlung mit Reserpin auch andere Morphinwirkungen abschwächt, habe ich das quantitativ gut erfassbare Schwanzphänomen der Maus als Testobjekt gewählt, das z.B. durch Scopolamin und Atropin gehemmt wird (Keil und Kluge; Kroneberg, 1955). Aus dem Ergebnis erwartete ich einen Hinweis darauf, ob die zentralerregende Wirkung des Morphins ähnlich wie die analgetische Morphinwirkung durch Brenzkatechinamine, d.h. adrenergische Mechanismen, vermittelt wird. Das Morphin-schwanzphänomen der Maus wird auf eine Erregung in bestimmten Zentren des Stammhirns zurückgeführt (Leimdorfer), nachdem man ursprünglich eine selektive Erregung des Sacralmarkes vermutet hatte.

In Tabelle II sind die Ergebnisse zusammengestellt. 4 mg/kg Morphin bewirken nach 30 und 45 Minuten bei 7-8 von 10 Tieren ein positives Schwanzphänomen (Versuch Nr.1 und 2). 2 mg/kg sind schwächer wirksam, denn in der gleichen Zeit reagieren nur 4-5 von 10 Tieren positiv (Versuch Nr.3). Sind die Tiere

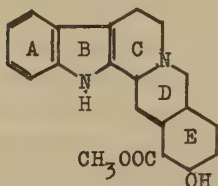
mit Reserpin vorbehandelt, und zwar mit der gleichen Dosis von 2 mg/kg, die die analgetische Wirkung des Morphins stark herabsetzte (siehe Tabelle I), so stimmt die Wirkung des Morphins mit derjenigen an normalen Kontrolltieren praktisch überein: ohne Reserpin reagieren 7-8 der Tiere positiv, mit Reserpin 7 von 10. Ein Unterschied besteht in der etwas geringeren Dauer der Morphinwirkung bei den Reserpintieren. Während die analgetische Morphinwirkung demnach durch Vorbehandlung mit Reserpin abgeschwächt wird, bleibt das als Zeichen zentraler Erregung geltende Schwanzphänomen erhalten.

2. Die Beeinflussung der analgetischen Morphinwirkung und des Morphin-Schwanzphänomens durch Sympathicolytica an der Maus

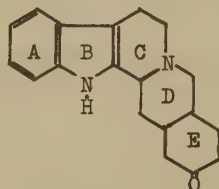
a) Analgetische Morphinwirkung: Zunächst habe ich mich in Kontrollversuchen davon überzeugt, dass die benutzten sympathicolytisch wirkenden Stoffe Yohimbin, Yohimbon, Dibenamin, Regitin, Hydergin und Raubasin keine analgetische Eigenwirkung haben. Derartige Wirkungen sind auch in der Literatur nicht beschrieben. Darauf habe ich die Sympathicolytica je 10 Mäusen s.c. injiziert und 30 Minuten später 4 mg/kg Morphin s.c. gegeben. Die Analgesiemessungen hatten die in der Tabelle III zusammengestellten Ergebnisse.

Nach 4 mg/kg Morphin (Kontrollversuch) zeigten 6 von 10 Tieren eine Verlängerung der Schmerzlatenz um mehr als 100 %, bei maximal 4 von 10 Tieren war die Latenzzeit um 50-99 % verlängert, Nahezu unwirksam waren 100 mg/kg Dibenamin (Versuch Nr.2). Bei maximal 5 von 10 Tieren war die Reaktionszeit um mehr als 100 % und bei 4 von 10 Tieren um 50-99 % verlängert. Eine geringe abschwächende Wirkung auf die Morphin-Analgesie hatten 500 μ g/kg Hydergin, 20 mg/kg Raubasin und 5 mg/kg Regitin, während das dem Yohimbin nah verwandte Alkaloid Yohimbon und Yohimbin selbst am stärksten wirkten. 5 mg/kg Yohimbin löschten die analgetische Morphinwirkung fast vollständig aus, denn von 10 Tieren reagierte kein Tier mit einer 100%igen Er-

höhung der Schmerzlatenz und nur 1-2 Tiere zeigten eine Latenzzeitverlängerung um 50-99 %. Das am Kaninchenuterus und Katzenblutdruck sympathicolytisch nur etwas schwächer als Yohimbin wirksame Alkaloid Yohimbon erreicht selbst in 4-facher Dosis nicht die Wirkung des Yohimbins. Bemerkenswert ist auch das unterschiedliche Allgemeinverhalten der Tiere: Yohimbin wirkt bei der Dosis von 5 mg/kg zentral erregend. Die Mäuse sind motorisch unruhig und schreckhaft. In noch höherer Dosis ist Yohimbin ein Krampfgift. Yohimbon dagegen wirkt an Mäusen sedierend (Kroneberg, unveröffentlichte Ergebnisse) und hemmt den durch Pervitin hervorgerufenen Erregungszustand. Yohimbin verstärkt ihn (Kroneberg, 1958).



Yohimbin



Yohimbon

Yohimbon unterscheidet sich von Yohimbin durch das Fehlen der Esterkonfiguration am E-Ring. Während die sympathicolytische Wirkung daran nicht gebunden ist, scheint die Erregungswirkung mit der Veresterung im Zusammenhang zu stehen. (Kroneberg, unveröffentlichte Versuche) In Kombinationen mit Yohimbin war der nach Morphin auftretende motorische Erregungszustand noch verstärkt, während Yohimbon die Morphinerregung abschwächte. Die Hemmung der analgetischen Morphinwirkung geht im Falle des Yohimbins demnach mit einer gesteigerten, im Falle des Yohimbons mit einer verminderten motorischen Erregung einher, d.h. die Hemmung der analgetischen Morphinwirkung ist nicht an eine Hemmung der erregenden Wirkung gebunden. Die Dissoziation beider Komponenten zeigt sich also auch hier.

Die schwache Morphin-hemmende Wirkung von Regitin, Hydergin und Dibenamin steht im Gegensatz zu ihrer relativ starken peripher-sympathicolytischen Wirkung; denn Kroneberg und Kurbjuweit haben gezeigt, dass 500 μ /kg Hydergin, 5 mg/kg Regitin und 100 mg/kg Dibenamin am Kaninchenblutdruck starker sympathicolytisch wirken als 5 mg/kg Yohimbin und 20 mg/kg Yohimbon.

Zwischen der Stärke der sympathicolytischen Gefäßwirkung in der Peripherie und der Hemmung der analgetischen Morphinwirkung besteht demnach kein quantitativer Zusammenhang.

b) Morphin-Schwanzphänomen: Im Gegensatz zu der starken Hemmwirkung des Yohimbins auf die analgetische Morphinwirkung wird das Morphin-Schwanzphänomen durch Yohimbin nicht gehemmt, sondern sogar verstärkt. Während nach 4 mg/kg Morphin maximal 70 % und nach 90 Minuten 40 % der Tiere "positiv" reagieren, sind es bei der Kombination mit 5 mg/kg Yohimbin maximal 80 % und 90 Minuten nach der Injektion immer noch 60 % (Tabelle IV). Yohimbon hat dagegen einen deutlichen Hemmeffekt, denn 4 mg/kg Morphin wirken in Gegenwart von 20 mg/kg Yohimbon schwächer als 2 mg/kg Morphin (s. Tabelle IV). Regitin, das die analgetische Morphinwirkung nur geringfügig herabsetzte, hemmt das Schwanzphänomen ebenso stark wie Yohimbon. Dibenamin und Hydergin haben keinen eindeutigen Einfluss. Die im vorangehenden Abschnitt erwähnten Unterschiede zwischen Yohimbin und Yohimbon in der Beeinflussung der motorischen Morphinerregung finden somit ihre Parallele in der Beeinflussung des Schwanzphänomens.

3. Die Beeinflussung der analgetischen Morphinwirkung durch Reserpin und Sympathicolytica am Kaninchen.

Morphin vermindert zwar bei allen Tierarten die Schmerzempfindung, wirkt jedoch bei einigen zentral-erregend und bei anderen

sedativ. Katze und Maus werden psychisch und motorisch erregt, der Hund und das Kaninchen werden apathisch und schläfrig. Hunde zeigen vagale Symptome wie extreme Bradykardie, Erbrechen und Speichelfluss. Um zu prüfen, ob die analgetische Morphinwirkung sich an einer Tierart, an der Morphin nicht erregend, sondern sedativ wirkt, ebenso beeinflussen lässt wie an der durch Morphin erregten Maus, habe ich in weiteren Versuchen das Kaninchen als Versuchstier benutzt und die Wirkung des Morphins nach Reserpin und Sympathicolytica untersucht.

a) Versuche mit Reserpin: in Abb.1 sind Versuche mit Morphin am Kaninchen zusammengefasst, in denen die Versuchstiere 24 Std. vor Morphin 0,75 mg/kg und 5 mg/kg Reserpin erhalten hatten. Im Vergleich mit der Wirkung an den unvorbehandelten Kontrolltieren ist die analgetische Morphinwirkung an den mit 0,75 mg/kg Reserpin behandelten Tieren nur geringfügig abgeschwächt. Die Schmerzschwelle wird bei den Kontrolltieren um maximal 125 %, bei den Reserpintieren um maximal 105 % der Normalschwelle gesteigert. Die mit 4 mg/kg Reserpin behandelten Tiere reagieren auf Morphin eindeutig schwächer. Bei ihnen beträgt die maximale Schwellensteigerung nur 55 %.

Es ist bekannt, dass Kaninchen wesentlich Reserpin-empfindlicher sind als Mäuse und Ratten (Bein). Das gilt nicht nur für die sedative Wirkung, sondern auch für die Wirkung auf den Serotonin- und Brenzkatechinaminbestand des Gehirns. Brodie und Mitarbeiter fanden bereits 4 Stunden nach 0,25 mg/kg Reserpin einen etwa 50%igen, und nach 0,5 mg/kg einen fast 100%igen Verlust von Nor-Adrenalin im Kaninchengehirn. Dagegen müssen bei Ratten 1 mg/kg gegeben werden, um das Gehirnor-Adrenalin um 50 % zu vermindern (Sulser u. Brodie), d.h. 4mal mehr als beim Kaninchen. Es ist zwar nicht bekannt, ob sich das Mäusegehirn in dieser Beziehung wie das Rattengehirn verhält, die Tatsache aber, dass die sedative Wirkungsstärke des Reserpins an der Maus etwa die gleiche ist wie bei der Ratte, d.h. mehrfach geringer als beim Kaninchen, lässt ein

paralleles Verhalten der Brenzkatechinamine beider Tierarten im Gehirn vermuten. So reagieren z.B. auch die Brenzkatechinamine der Nebennieren von Ratte und Maus auf Reserpin etwa gleich, während die Kaninchennebenniere viel empfindlicher ist (Kroneberg und Schümann).

Auf Grund dieser Empfindlichkeitsunterschiede ist es überraschend, dass das gegen Reserpin viel sensiblere Kaninchen erst auf relativ hohe Dosen (4 mg/kg) mit einer deutlichen Abschwächung der analgetischen Morphinwirkung reagiert, während bei der unempfindlicheren Maus bereits 2 mg/kg Reserpin wirksam sind. Möglicherweise kann man daraus schliessen, dass das Zustandekommen der analgetischen Morphinwirkung an der Maus mehr an einen intakten Brenzkatechinaminbestand des Gehirns gebunden ist als am Kaninchen, m.a.W. dass adrenergetische Mechanismen wohl bei der Maus, weniger beim Kaninchen die Morphinwirkung vermitteln.

b) Versuche mit Yohimbin, Yohimbon und Hydergin: Ein artspezifischer Unterschied besteht auch in der Beeinflussung der analgetischen Morphinwirkung durch Yohimbin und Yohimbon, denn am Kaninchen wird die analgetische Wirkung des Morphins im Gegensatz zur Maus durch Yohimbin und Yohimbon nicht gehemmt, sondern verstärkt. In Abb.2 sind zwei Versuche dargestellt: 5 mg/kg Morphin erhöhen im Kontrollversuch die Schmerzschwelle um maximal 125 %. 30 Minuten nach Vorbehandlung mit 5 mg/kg Yohimbin wirkt die gleiche Morphindosis um ein Vielfaches stärker. Die Schmerzschwelle steigt dann auf über 500 % des Ausgangswertes an. Im Allgemeinverhalten der Tiere habe ich keine wesentlichen Veränderungen bemerkt. Die nach Yohimbin auftretende motorische Unruhe war durch das Morphin abgeschwächt. Eine fast ebenso starke Erhöhung der Morphinwirkung erhielt ich mit 20 mg/kg Yohimbon. (Abb.3)

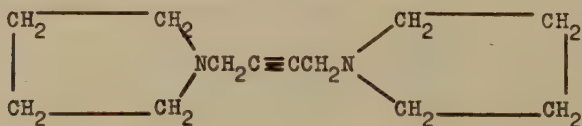
Zu meiner Überraschung erhielt ich aber in den Kontrollversuchen mit Yohimbin und Yohimbon allein bereits starke Schwel-

lenerhöhungen (s. Abb. 4). Die beiden Alkaloide sind demnach am Kaninchen "Analgetica", wobei es zweifelhaft ist, ob tatsächlich eine Hemmung der zentralen Schmerzempfindung oder eine Hemmung der Schmerzreaktion vorliegt. Bemerkenswert ist jedenfalls, dass Yohimbin am Kaninchen zentral erregt, Yohimbon dagegen dämpft, so dass die beiden gemeinsame "analgetische" Wirkung mit ihrer sonstigen zentralen Wirkung nicht parallel geht. Der für diese Untersuchungen wichtige Unterschied zwischen der analgetischen Morphinwirkung am Kaninchen und an der Maus besteht also darin, dass 1) die Morphinwirkung an der gegen Reserpin wenig empfindlichen Maus schon durch kleine, an dem gegen Reserpin wesentlich sensibleren Kaninchen erst durch hohe Reserpindosen abgeschwächt wird und 2) die Morphinwirkung an der Maus durch Yohimbin und Yohimbon gehemmt und am Kaninchen verstärkt wird. Yohimbin und Yohimbon haben am Kaninchen eine "analgetische" Eigenwirkung.

Als weiteres Sympathicolyticum habe ich Hydergin mit Morphin kombiniert. Wie die in Abb. 5 dargestellten Kurven zeigen, wird die Morphinwirkung durch die relativ hohe Hydergindosis von 500 μ /kg nicht beeinflusst.

4. Die Beeinflussung der analgetischen Wirkung von Tremorin an Mäusen

Tremorin wurde von Everett, Blocus, Sheppard und Toman bei der Prüfung stammhirnwirksamer Verbindungen gefunden. Es hat folgende chemische Konstitution:



1,4-Dipyrolidino-2-butyn

Bei Mäusen, Kaninchen und Ratten ruft es einen anhaltenden, feinschlägigen Tremor der Extremitäten und des Kopfes hervor. Der Tremor wird durch Atropin und Antiparkinsonmittel aufgehoben. Man hat den Stoff zur Austestung von Antiparkinsonmitteln benutzt. Von G.Chen wurde vor kurzem eine analgetische Wirkung des Tremorins an Mäusen beschrieben, die sich im Gegensatz zu der Wirkung des Morphins durch Atropin aufheben lässt. Wenn auch über den Mechanismus der analgetischen Tremorinwirkung keine näheren Vorstellungen existieren, so dürfte auf Grund der cholinergischen Art anderer Tremorinwirkungen (Speichelfluss, Darmerregung) anzunehmen sein, dass sie nicht durch adrenergische Mechanismen vermittelt wird. Im Zusammenhang mit meinen Untersuchungen erschien es von Interesse, die Beeinflussung der analgetischen Tremorinwirkung durch Reserpin sowie Sympathicolytica und Atropin an Mäusen zu untersuchen.

In Tabelle V sind die Ergebnisse zusammengestellt. Als Tremorin-Testdosis benutzte ich 2,5 mg/kg, da die Anzahl der mit einer Verlängerung der Schmerzlatenzzeit reagierenden Tiere mit derjenigen nach 4 mg/kg Morphin praktisch übereinstimmte (7 von 10 Tieren = 100 %, 9 von 10 Tieren 50-99 %). 2 mg/kg Reserpin schwächen, wie in Abschnitt 1 gezeigt wurde, die analgetische Morphinwirkung stark ab. Nach der gleichen Reserpin-dosis ist die analgetische Wirkung des Tremorins völlig unbeeinflusst. Bei 7 von 10 Tieren ist die Latenzzeit um mehr als 100 % und bei 9 von 10 Tieren um 50-99 % verlängert. Diese Werte decken sich mit den Werten des Tremorinkontrollversuches. Die Sympathicolytica Yohimbin und Yohimbon, welche die Morphinwirkung stark verminderten, sind ohne Einfluss. Auch Regitin ist unwirksam. 3 mg/kg Atropin heben die Tremorinwirkung jedoch fast vollständig auf. Am Kaninchen konnte ich trotz Anwendung hoher Dosen keine analgetische Wirkung des Tremorins nachweisen.

Diskussion

Der von mir erhobene Befund, dass an der Maus nicht nur die Vorbehandlung mit Reserpin, sondern auch mit Yohimbin die analgetische Morphinwirkung hemmt, kann als weiterer Hinweis auf die Existenz eines adrenergischen Mechanismus der analgetischen Morphin-Wirkung angesehen werden. Dass andere Sympathicolytica wie Hydergin, Regitin oder Dibenamin trotz ihrer peripher sogar stärkeren sympathicolytischen Wirkung ohne Einfluss auf die Morphinwirkung sind, dürfte mit Passagebedingungen der Blut-Liquorschranke zusammenhängen: denn wie Kroneberg und Kurbjuweit gezeigt haben, wird das unter bestimmten Versuchsbedingungen durch Brenzkatechinamine erzeugte Fieber am Kaninchen nur durch Yohimbin, nicht aber durch Hydergin, Regitin und Dibenamin gehemmt, wenn diese subcutan injiziert werden. Verabfolgt man die Sympathicolytica jedoch intraventrikulär, so wird das Fieber sowohl durch Yohimbin wie auch durch die anderen - und zwar in etwa 20mal kleinerer Dosierung als subcutan - vollständig unterdrückt.

So wie die offenbar zentral-adrenergischen Mechanismen des Fiebers gehemmt werden können, wenn die adrenergischen Rezeptoren bestimmter Gehirnabschnitte durch Sympathicolytica besetzt sind, so scheint auch die zentralanalgetische Wirkung des Morphins bei einer Blockade entsprechender Rezeptoren des Gehirns nicht zustande zu kommen.

Demgegenüber wird, wie die Versuche am Schwanzphänomen gezeigt haben, die zentrale Erregungswirkung des Morphins durch Reserpin und Yohimbin nicht abgeschwächt. In Kombination mit Yohimbin ist die erregende Morphinwirkung sogar verstärkt. Es liegt nahe, diese unterschiedliche pharmakologische Beeinflussbarkeit von analgetischer und zentral erregender Morphinwirkung nicht nur als Beitrag zur pharmakologischen Charakterisierung des Morphins, sondern auch als Hinweis auf Unterschiede im Entstehungsmechanismus beider Wirkungen anzusehen.

In älteren Untersuchungen hatten Keil und Kluge nachgewiesen, dass sich das Schwanzphänomen durch Scopolamin hemmen lässt; Kroneberg (1955) hat die gleiche Hemmung auch nach Hyoscyamin gefunden. Beide Ergebnisse lassen vermuten, dass dem Schwanzphänomen kein adrenergischer, sondern ein cholinergischer Mechanismus zugrunde liegt, womit auch die negativen Ergebnisse in meinen Versuchen mit Reserpin und Yohimbin in Einklang stehen. Eine gewisse anticholinergische Wirkung des Regitins ist von Leimdorfer nachgewiesen worden, so dass die nach Regitin gefundene Hemmung des Schwanzphänomens ebenfalls als anticholinergische Wirkung aufgefasst werden könnte. Ungeklärt bleibt die Frage, warum das Schwanzphänomen durch Yohimbon gehemmt wird. Möglicherweise ist hierfür seine zentral-sedative Wirkung an der Maus verantwortlich, die dem Yohimbin fehlt.-

Für die seit langem bekannten artspezifischen Unterschiede der Morphinwirkung gibt es bis heute noch keine befriedigende Erklärung. An der Maus und an der Katze ruft das Alkaloid eine starke zentrale Stimulierung mit Zeichen einer Sympathicus-Erregung hervor, während Kaninchen und Hunde unter den Zeichen einer gesteigerten Parasympathicus-Funktion sediert werden. Möglicherweise stehen die von mir beobachteten Unterschiede zwischen der Beeinflussung der analgetischen Morphinwirkung an der Maus und am Kaninchen damit im Zusammenhang; denn an der durch Morphin erregten Maus wird die analgetische Wirkung durch Reserpin und Yohimbin gehemmt, an dem durch Morphin sedierten Kaninchen ist Reserpin nur in sehr hohen Dosen wirksam, Yohimbin verstärkt sogar die analgetische Morphinwirkung.

Aufgrund der bereits zitierten Ergebnisse über die quantitativen Zusammenhänge zwischen Reserpindosis und Aminverlust (Brodie u. Mitarbeiter, Muscholl u. Vogt, Kroneberg u. Schümann) ist anzunehmen, dass an der Maus bereits geringe Verluste an Gehirnaminen die Morphinwirkung inhibieren, während

am Kaninchen dazu eine fast vollständige Aminverarmung nötig ist, wobei fraglich ist, ob die hohen Reserpindosen am Kaninchen nicht auf anderem Wege als über die Brenzkatechinamine wirken können. So könnte vielleicht der gleichzeitige Verlust von Serotonin, den Brodie für die Entstehung der sedativen Reserpinwirkung verantwortlich macht, oder der von Holtz, Palm und Balzer nach Reserpin nachgewiesene Verlust von γ -Amino-Buttersäure im Gehirn eine Rolle spielen.

Von der Tierart abhängige Unterschiede sind offenbar nicht allein auf die sogenannten "unspezifischen" Wirkungen des Morphins beschränkt (O.Schaumann), sondern finden sich anscheinend auch im Mechanismus der "spezifischen", der analgetischen Morphinwirkung.

Meine Befunde sprechen jedenfalls dafür, dass die analgetische Morphinwirkung an der Maus, nicht aber am Kaninchen durch adrenergische Mechanismen vermittelt wird.

Den Ergebnissen mit Tremorin kann in Anbetracht der wenigen Kenntnisse über die Natur seiner "analgetischen" Wirkung nur ein begrenzter Wert beigemessen werden. Die Tatsache, dass seine durch Atropin hemmbare Wirkung von Reserpin und Yohimbin nicht beeinflusst wird, steht aber zumindest nicht im Widerspruch mit allen anderen Ergebnissen, welche für einen adrenergischen Mechanismus der analgetischen Morphinwirkung an der Maus sprechen.

Zusammenfassung

Untersuchungen zur Frage eines adrenergischen Mechanismus der analgetischen Morphinwirkung an Maus und Kaninchen haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

1. Eine Vorbehandlung mit Reserpin schwächt die analgetische Wirkung des Morphins an Mäusen ab. Die hierfür notwendigen Reserpindosen sind relativ niedrig. Am Kaninchen lässt sich eine Abschwächung der analgetischen Morphinwirkung erst mit extrem hohen, teilweise letalen Reserpindosen nachweisen.
2. Yohimbin bewirkt an der Maus eine fast vollständige Aufhebung der analgetischen Morphinwirkung, ebenfalls das chemisch und pharmakologisch ihm nahestehende Yohimbon. Regitin, Hydergin und Dibenamin sind in Dosen, die eine wesentlich stärkere periphere adrenolytische Wirkung als Yohimbin haben, an der Maus ohne Einfluss auf die analgetische Wirkung des Morphins.
3. Das Morphin-Schwanzphänomen der Maus wird durch Vorbehandlung mit Reserpin nicht gehemmt. Auch Yohimbin bewirkt keine Hemmung des Schwanzphänomens.
4. Am Kaninchen wird die analgetische Morphinwirkung durch Yohimbin und Yohimbon nicht abgeschwächt, sondern verstärkt. Beide Alkaloide bewirken an dieser Tierart an sich schon eine Erhöhung der Schmerzreizschwelle.
5. Die an der Maus nachzuweisende analgetische Wirkung des Tremorins wird durch Atropin, nicht aber durch Reserpin, Yohimbin, Yohimbon und Regitin gehemmt.
6. Die Ergebnisse können als weiterer Hinweis auf die Existenz eines adrenergischen Mechanismus der analgetischen Morphinwirkung an der Maus angesehen werden. Am Kaninchen ist ein derartiger Mechanismus zweifelhaft.

Literaturverzeichnis

- D'Amour, F.E. und
Smith, A. J.Pharmacol. a.Exper. Ther. 72,
74 (1941)
- Bass, A. J.of Neurol. 26, 600 (1914)
- Bein, H.J. Pharmacol.Rev. 8, 435 (1956)
- Chen, G. Fed.Proc. 124, 73 (1958)
- Elliott, H.W.
Margolis, L. und
Simon, A. Fed.Proc. 8, 270 (1959)
- Everrett, G.M.,
Blockus, L.E.,
Sheppard, I.M. und
Toman Fed.Proc. 15, 420 (1956)
- Feldberg, W. und
Sherwood, S.L. J. of Physiol. 123, 148 (1954)
- Fleisch, A. und
Dolivo, M. Helvet.Physiol. et Pharmacol.Acta
11, 305 (1953)
- Gross, F. Helvet.Physiol.Acta 5, C31 (1947)
- Harris, F.R. und
Burrill, D.Y. Quart.Bull.Northw.Univ.Med.School
18, 298 (1944)
- Holtz, P., Palm, D.
und Balzer, H. 26.Tagg.Dtsche.Pharmakolog.Ges.
Würzburg 1960
- Holzbauer, M. und
Vogt, M. J.Neurochem. 1, 8 (1956)
- Ivy, A.C., Goetzl, F.R.
und Burrill, D.Y. War Med. 6, 67 (1944)
- Keil, W. und
Kluge, A. Arch.exper.Path. und Pharmakol. 174,
493 (1934)
- Kiessig, H.J. und
Orzechowski, G. Arch. exper.Path. und Pharmakol. 197,
391 (1941)
- Kroneberg, G. Arch.exper.Path. und Pharmakol. 225,
522 (1955)
- Kroneberg, G. Arch.exp.Path. und Pharmakol. 233,
72 (1958)
- Kroneberg, G. und
Kurbjuweit, H.G. Arzneimittelforsch. 9, 556 (1959)

- Kroneberg, G. und
Schümann, H. Arch.exper.Path. und Pharmakol. 231,
349 (1957)
- Leimdorfer, A. Arch.internat.Pharmacodyn. 96,
249 (1953)
- Muscholl, E. und
Vogt, M. J.Physiol. 141, 132 (1958)
- Outschoorn, A.S. Brit.J.Pharmacol. 7, 605 (1952)
- Pletscher, A., Shore,
P.A. und Brodie, B.B. Science, 122, 374 (1955)
- Radouco-Thomas, S.,
Radouco-Thomas, C.
und Le Breton, E. 23. Tagung d.Dtsch.Pharmacol.Ges.
Freiburg i.Br. (1957)
Arch.exp.Path.und Pharmakol. 232,
279 (1957)
- Schaumann, O. Hefflers Handbuch der exp.Pharmakologie,
Erg.Bd. 12, 1957, Verl.Springer
- Schaumann, W. Arch. exper.Path. und Pharmakol.235,
1 (1958)
- Schneider, J.A. Proc.Soc.exp.Biol.and Med.87, 614 (1954)
- Sulser, F. und
Brodie, B.B. Science 131, 1440 (1960)
- Weber, H. Verh.Ges.inn.Med. 21, 616 (1904)
- Zeigen Therap.Mh. (1904)

Tabelle I

Die Beeinflussung der analgetischen Morphinwirkung
durch Reserpin an der Maus

2 mg/kg Reserpin als Ascorbinsäuregemisch 1:10 s.c. 24 Stunden vor der Prüfung auf analgetische Wirkung.

Die Zahlen geben an, bei wie vielen von 10 Tieren die Latenzzeit der Schmerzreaktion um 100 % und mehr bzw. um 50-99 % verlängert war.

Vers.		Zeit nach Morphin in Minuten:											
Nr.: Substanz:		15		30		45		60		75		90	
		100 50- % 99%		100 50- % 99%		100 50- % 99%		100 50- % 99%		100 50- % 99%		100 50- % 99%	
				Latenzzeitver		längerung um:							
1	4 mg/kg Morphin s.c.	0	0	4	0	6	3	6	2	2	4	0	4
2	2 mg/kg Morphin s.c.	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	1
3	2 mg/kg Morphin s.c.	0	0	0	0	0	1	0	4	0	3	0	3
4	4 mg/kg Morphin s.c. 24 std. vorher 2 mg/kg Reserpin s.c.	0	1	0	2	0	3	1	0	0	1	0	0

Tabelle II

Beeinflussung des Morphin-Schwanzphänomens der Maus durch
Reserpin

2 mg/kg Reserpin s.c. als Ascorbinsäuregemisch 1:10 24 Stunden vor Morphin gegeben. Die Zahlen geben die positiv reagierenden von jeweils 10 Tieren an.

Vers. Nr.:	Substanz:	Positiv reagierende Tiere von 10:			
		Zeit.nach Morphin in Minuten:			
		30	45	60	90
1	4 mg/kg Morphin s.c.	7	7	5	4
2	4 mg/kg Morphin s.c.	8	7	5	4
3	2 mg/kg Morphin s.c.	4	5	3	3
4	4 mg/kg Morphin s.c. 24 Std. vorher	7	7	4	1
5	2 mg/kg Reserpin s.c.	7	7 (Wiederholungsversuch)	4	2

Tabelle III

Der Einfluss verschiedener Sympatholytica auf die analgetische
Morphinwirkung an der Maus

Die Zahlen geben die positiv reagierenden Tiere an, bei Gruppen zu 10 Tieren, bei denen die Latenzzeit um mehr als 100% bzw. 50-99% verlängert war. Die Sympatholytica wurden 30 Minuten vor Morphin gegeben.

Substanzen		Positiv reagierende Tiere in Prozent der Gesamtzahl:											
s.c.:		Zeit nach Morphin in Minuten:											
		15		30		45		60		75		90	
		Latenzzeitverlängerung um											
		100 %	50-99 %	100 %	50-99 %	100 %	50-99 %	100 %	50-99 %	100 %	50-99 %	100 %	50-99 %
1	4 mg/kg Morphin s.c.	0	0	4	0	6	3	6	2	2	4	0	4
2	" " + Diben- amin 100mg/kg	0	0	0	1	5	2	4	4	3	4	3	5
3	" " + Hyder- gin 500µg/kg	1	2	2	2	1	4	2	4	1	2	0	1
4	" " + Regi- tin 5mg/kg	2	1	3	2	4	0	2	2	2	2	0	4
5	" " + Rauba- sin 20mg/kg	0	2	2	1	3	3	2	3	1	1	0	0
6	" " + Yohim- bon 20mg/kg	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1
7	" " + Yohim- bin 5mg/kg	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
8	" " + Yohim- bin 5 mg/kg	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
(Wiederholungsversuch)													

- Kroneberg, G. und
Schümann, H. Arch.exper.Path. und Pharmakol. 231,
349 (1957)
- Leimdorfer, A. Arch.internat.Pharmacodyn. 96,
249 (1953)
- Muscholl, E. und
Vogt, M. J.Physiol. 141, 132 (1958)
- Outschoorn, A.S. Brit.J.Pharmacol. 7, 605 (1952)
- Pletscher, A., Shore,
P.A. und Brodie, B.B. Science, 122, 374 (1955)
- Radouco-Thomas, S.,
Radouco-Thomas, C.
und Le Breton, E. 23. Tagung d.Dtsch.Pharmacol.Ges.
Freiburg i.Br. (1957)
Arch.exp.Path.und Pharmakol. 232,
279 (1957)
- Schaumann, O. Hefflers Handbuch der exp.Pharmakologie,
Erg.Bd. 12, 1957, Verl.Springer
- Schaumann, W. Arch. exper.Path. und Pharmakol.235,
1 (1958)
- Schneider, J.A. Proc.Soc.exp.Biol.and Med.87, 614 (1954)
- Sulser, F. und
Brodie, B.B. Science 131, 1440 (1960)
- Weber, H. Verh.Ges.inn.Med. 21, 616 (1904)
- Zeigen Therap.Mh. (1904)

Tabelle I

Die Beeinflussung der analgetischen Morphinwirkung
durch Reserpin an der Maus

2 mg/kg Reserpin als Ascorbinsäuregemisch 1:10 s.c. 24 Stunden vor der Prüfung auf analgetische Wirkung.

Die Zahlen geben an, bei wie vielen von 10 Tieren die Latenzzeit der Schmerzreaktion um 100 % und mehr bzw. um 50-99 % verlängert war.

Vers.		Zeit nach Morphin in Minuten:											
Nr.: Substanz:		15		30		45		60		75		90	
				Latenzzeitverlängerung um:									
		100 %	50-99%	100 %	50-99%	100 %	50-99%	100 %	50-99%	100 %	50-99%	100 %	50-99%
1	4 mg/kg Morphin s.c.	0	0	4	0	6	3	6	2	2	4	0	4
2	2 mg/kg Morphin s.c.	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	1
3	2 mg/kg Morphin s.c.	0	0	0	0	0	1	0	4	0	3	0	3
4	4 mg/kg Morphin s.c. 24 std. vorher 2 mg/kg Reserpin s.c.	0	1	0	2	0	3	1	0	0	1	0	0

Tabelle II

Beeinflussung des Morphin-Schwanzphänomens der Maus durch
Reserpin

2 mg/kg Reserpin s.c. als Ascorbinsäuregemisch 1:10 24 Stunden vor Morphin gegeben. Die Zahlen geben die positiv reagierenden von jeweils 10 Tieren an.

Vers. Nr.:	Substanz:	Positiv reagierende Tiere von 10:			
		Zeit.nach Morphin in Minuten:			
		30	45	60	90
1	4 mg/kg Morphin s.c.	7	7	5	4
2	4 mg/kg Morphin s.c.	8	7	5	4
3	2 mg/kg Morphin s.c.	4	5	3	3
4	4 mg/kg Morphin s.c.	7	7	4	1
5	24 Std. vorher 2 mg/kg Reserpin s.c.	7	7 (Wiederholungsversuch)	4	2

Tabelle III

Der Einfluss verschiedener Sympatholytica auf die analgetische Morphinwirkung an der Maus

Die Zahlen geben die positiv reagierenden Tiere an, bei Gruppen zu 10 Tieren, bei denen die Latenzzeit um mehr als 100% bzw. 50-99% verlängert war. Die Sympatholytica wurden 30 Minuten vor Morphin gegeben.

Substanz:		Positiv reagierende Tiere in Prozent der Gesamtzahl:											
		Zeit nach Morphin in Minuten:											
		15		30		45		60		75		90	
		Latenzzeitverlängerung um											
		100 %	50-99 %	100 %	50-99 %	100 %	50-99 %	100 %	50-99 %	100 %	50-99 %	100 %	50-99 %
1	4 mg/kg Morphin s.c.	0	0	4	0	6	3	6	2	2	4	0	4
2	" " + Diben-amin 100mg/kg	0	0	0	1	5	2	4	4	3	4	3	5
3	" " + Hydergin 500µ/kg	1	2	2	2	1	4	2	4	1	2	0	1
4	" " + Regitin 5mg/kg	2	1	3	2	4	0	2	2	2	2	0	4
5	" " + Raubas- sin 20mg/kg	0	2	2	1	3	3	2	3	1	1	0	0
6	" " + Yohim- bon 20mg/kg	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1
7	" " + Yohim- bin 5mg/kg	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
8	" " + Yohim- bin 5 mg/kg	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0

(Wiederholungsversuch)

Tabelle IV

Der Einfluss verschiedener Sympathicolytica auf das
Morphinschwanzphänomen der Maus

Die Sympathicolytica wurden 30 Minuten vor Morphin gegeben.
Gruppen zu je 10 Tieren. Die Zahlen geben an wieviele von
10 Tieren positiv reagieren.

Positiv reagierende Tiere von 10:

Vers. Nr.:	Substanzen s.g.:	Zeit nach Morphin- injektion in Minuten:				
		15	30	45	60	90
1	4mg/kg Morphin	7	7	7	5	4
2	2mg/kg Morphin	5	4	5	3	3
3	4mg/kg Morphin + 5mg/kg 8 Yohimbin	8	8	7	7	6
4	" " +20mg/kg 3 Yohimbon	3	3	3	3	1
5	" " +5mg/kg 3 Regitin	3	3	3	2	2
6	" " +100mg/kg 6 Dibenamin	7	7	6	5	2
7	" " +500µ/kg 6 Hydergin	7	7	7	7	5

Tabelle V

Der Einfluss verschiedener Sympathicolytica und von Reserpin
auf die analgetische Tremorinwirkung an der Maus

Die Zahlen geben an, bei wievielen von 10 Tieren die Schmerzlatenzzeit innerhalb einer Versuchszeit von 90 Minuten mindestens 1 mal um mehr als 100 % bzw. um 50-99% verlängert war. Die Sympathicolytica und Atropin wurden 30 Minuten vor Morphin gegeben, Reserpin 24 Stunden vorher. Zeit der Testung 15, 30, 45, 60, 75 und 90 Minuten nach Tremorininjektion.

Vers. Nr.	Substanzen s.c.:	Verlängerung der Schmerzlatenzzeit um	
		100 %	50-99 %
	4mg/kg Morphin	7	10
1	2,5mg/kg Tremorin (Kontrolle)	7	9
2	" " + 2mg/kg Reserpin 24 Std. vorher	8	9
3	" " + 5mg/kg Yohimbin	6	9
4	" " + 20mg/kg Yohimbon	6	9
5	" " + 5mg/kg Regitin	8	10
6	" " + 3mg/kg Atropin	1	2

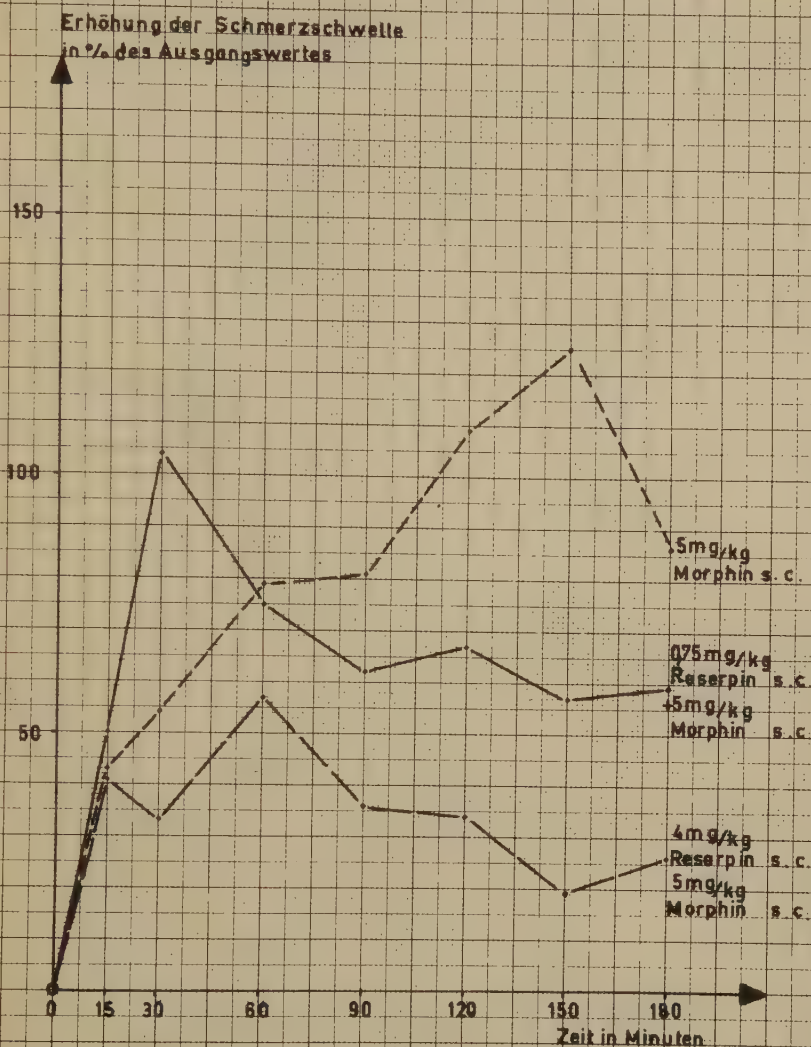


Abb.1 Die Beeinflussung der analgetischen Morphinwirkung durch Vorbehandlung mit Reserpin am Kaninchen.

Die Punkte der Kurven geben die Erhöhung der Schmerzschwelle in % des Ausgangswertes vor der Gabe der Pharmaka wieder und sind Mittelwerte von je 3 - 4 Tieren. Reserpin wurde 24 Std. vor Morphin injiziert.

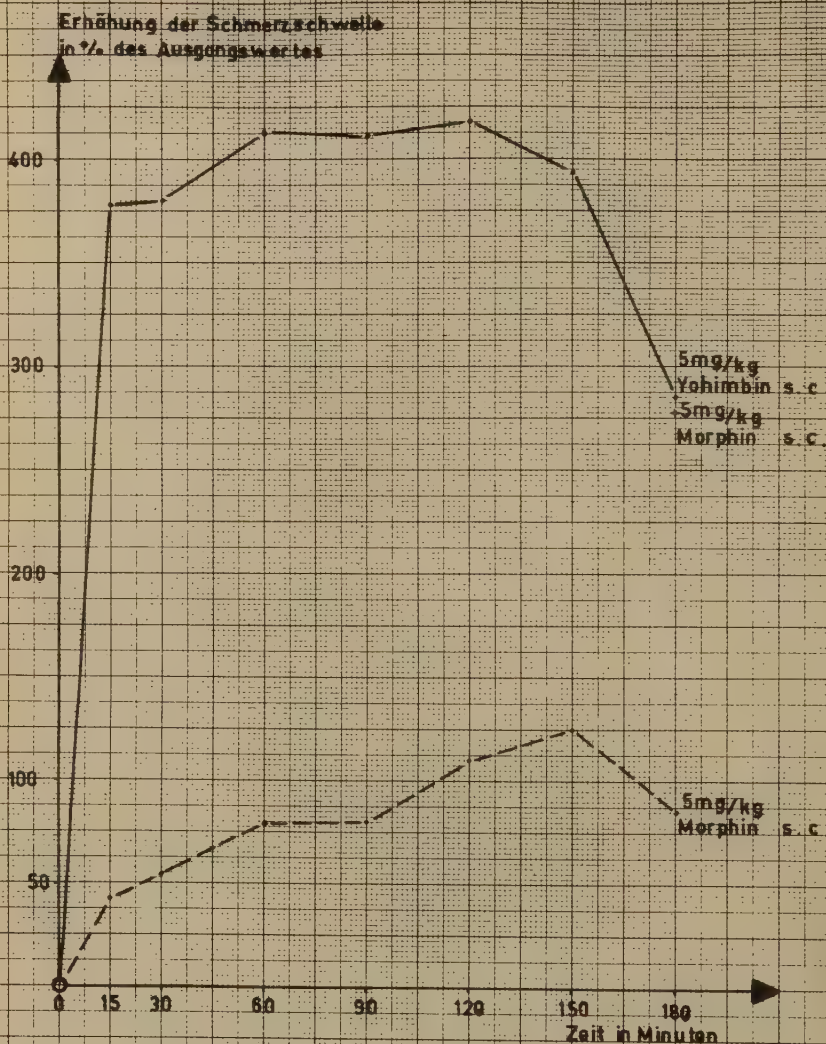


Abb.2 Die Beeinflussung der analgetischen Morphinwirkung durch Yohimbin am Kaninchen.

Die Punkte der Kurven geben die Erhöhung der Schmerzschwelle in % des Ausgangswertes vor der Gabe der Pharmaka wieder und sind Mittelwerte von je 4 Tieren. Yohimbin wurde 30 Minuten vor Morphin injiziert.

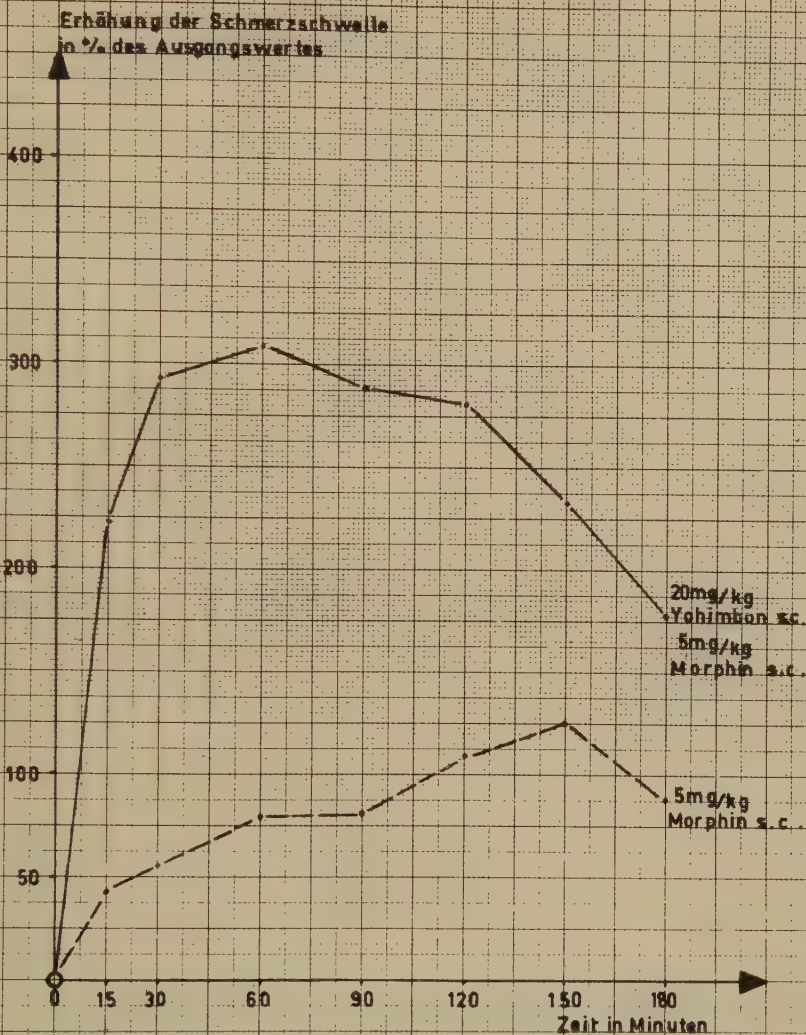


Abb.3 Die Beeinflussung der analgetischen Morphinwirkung durch Yohimbon am Kaninchen.

Die Punkte der Kurven geben die Erhöhung der Schmerzschwelle in % des Ausgangswertes vor der Gabe der Pharmaka wieder und sind Mittelwerte von je 4 Tieren. Yohimbon wurde 30 Minuten vor Morphin injiziert.

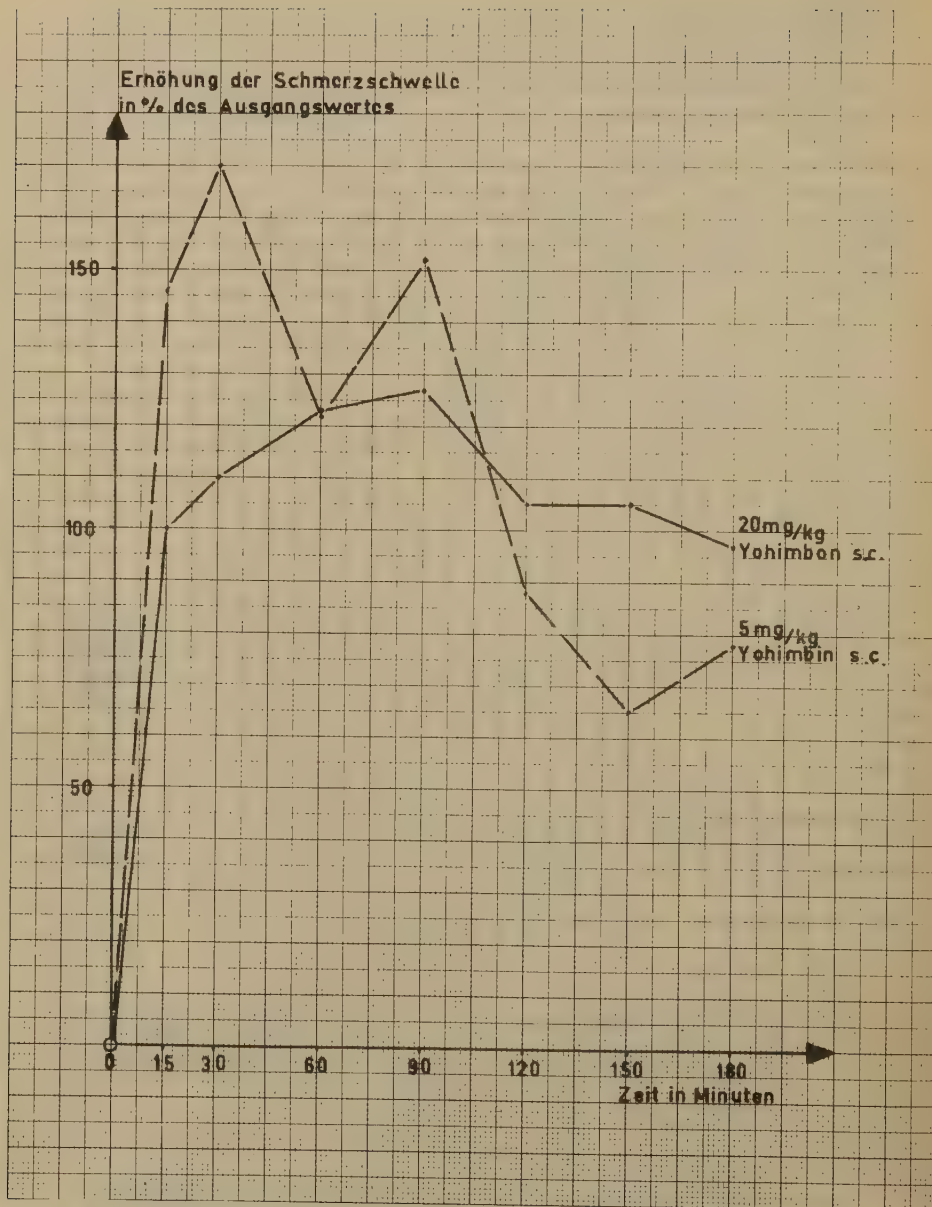


Abb.4 Erhöhung der Schmerzschwelle des Kaninchens durch Yohimbin und Yohimbon.

Die Punkte der Kurven geben die Erhöhung der Schmerzschwelle in % des Ausgangswertes vor der Gabe der Pharmaka wieder und sind Mittelwerte von je 4 Tieren.

Erhöhung der Schmerzschwelle
in % des Ausgangswertes

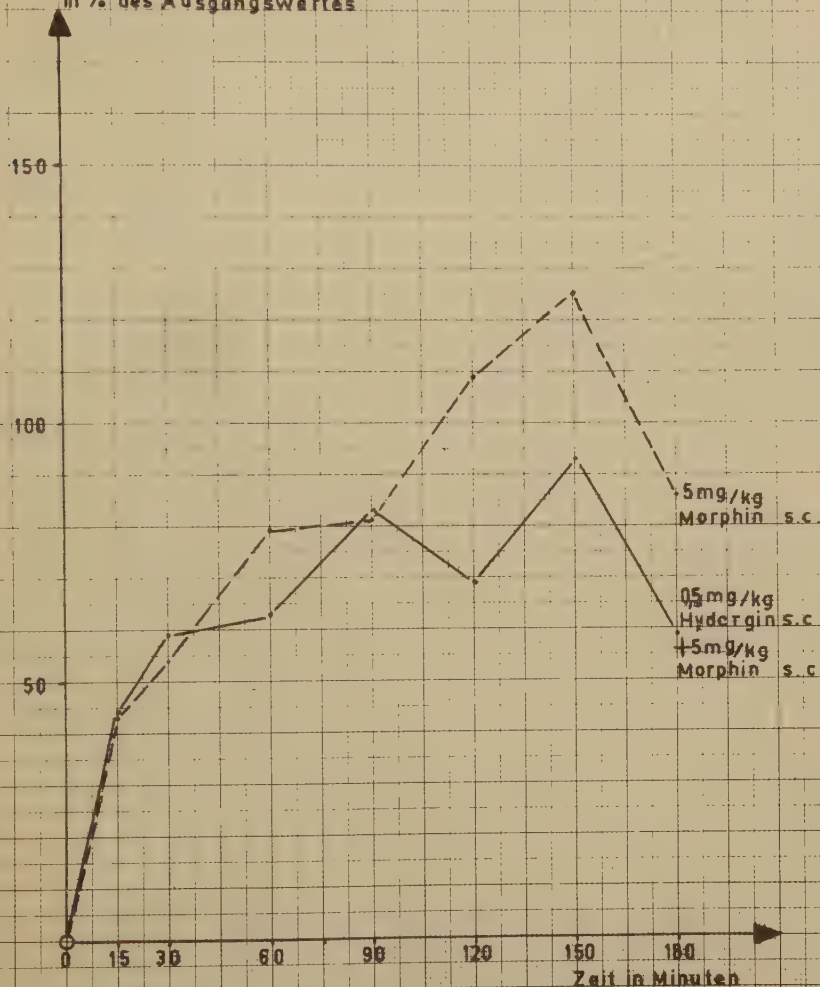


Abb.5 Die analgetische Wirkung von Morphin in Kombination mit Hydergin am Kaninchen.

Die Punkte der Kurven geben die Erhöhung der Schmerzschwelle in % des Ausgangswertes vor der Gabe der Pharmaka wieder und sind Mittelwerte von je 4 Tieren.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Professor Dr. med. Kroneberg für die Überlassung des Themas, dessen Behandlung für mich sehr aufschlußreich war und mich auf die damit verbundene Problematik hinwies. Ich danke ihm außerdem für den Arbeitsplatz, den er mir in dem von ihm geleiteten Labor zur Verfügung stellte.

Für seinen Rat, für das gute Arbeitsklima und für die viele Zeit, die er mir widmete, möchte ich mich noch besonders bedanken.

Lebenslauf

Am 28. Juli 1932 wurde ich, Heinz Strnad, in Zöptau, Kreis Mähr. Schönberg / CSR geboren. Die Volksschule besuchte ich in meiner Heimatgemeinde. Ab 1942 besuchte ich die Oberschule für Jungen in der Kreisstadt. Nach der Aussiedelung im Jahre 1946 besuchte ich das Realgymnasium in Lauterbach. 1950 zogen meine Eltern und ich nach Darmstadt. Hier war ich Schüler des Alten Realgymnasiums. An dieser Schule legte ich 1955 die Reifeprüfung ab. Seit dieser Zeit studierte ich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt am Main Medizin. 1958 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab, 1961 das Staatsexamen.

